

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

83

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

E T I E N N E Jacques, Pierre, Yves

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 septembre 1933 à Beaulieu (Charente)

Présentée et soutenue publiquement le

A L D O S T E R O N E

E T

S Y S T E M E N E R V E U X

Président : M. Marcel DAVID, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

E T I E N N E Jacques, Pierre, Yves

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 14 septembre 1933 à Beaulieu (Charente)

Présentée et soutenue publiquement le

A L D O S T E R O N E

E T

S Y S T E M E N E R V E U X

Président : M. Marcel DAVID, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.); BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
 CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), GASTINEL (P.),
 GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.),
 LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR
 VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHEL (C.), STROHL (A.),
 TANON (L.).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Pr. à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " " " "	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Pr. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon)	SICARD (A.)
(Cochin)	N.
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales (Pitié)	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)
(Tenon)	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MM.
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	DECCURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
	N.
	LENEGRE (J.)
	SOULIE (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales (Boucicaut)	BROUET (G.)
	BARIETY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)

MM.

Clinique psychiatrique infantile
(Salpêtrière)

MICHAUX (L.)

Clinique de rhumatologie médicale
et sociale (Cochin)

COSTE (F.)

Clinique stomatologique (Pitié)

DECHAUME (M.)

Clinique thérapeutique chirurgicale
(Vaugirard)

N.

Clinique thérapeutique médicale
(Saint-Antoine)

LEMAIRE (A.)

Clinique urologique (Cochin)

N.

Embryologie

GIROUD (A.)

" (Pr. à titre personnel)

TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)

Histoire de la médecine et de la
chirurgie (Lariboisière)

SEZE (S. de)

Histologie

VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première
enfance (Trousseau)

Hygiène et médecine préventive

TURPIN (R.)

" " " (Pr. à
titre personnel)

JOANNON (P.)

Médecine du travail

DEPARIS (M.)

Médecine légale

DESOILLE (H.)

Microbiologie (Bactériologie et
virologie)

PIEDELIEVRE (R.)

Parasitologie

FASQUELLE (R.)

" (Pr. à titre personnel)

GALLIARD (H.)

Pathologie chirurgicale

BRUMPT (L.C.)

" " (Pr. à titre
personnel)

COUVELAIRE (R.)

Pathologie exotique

LAURENCE (G.)

Pathologie expérimentale et comparée

LAVIER (G.)

Pathologie médicale

MERKLEN (F.P.)

Pathologie respiratoire

MILLIEZ (P.)

Pathologie et thérapeutique générales

TURIAF (F.)

Pharmacologie

BOUDIN (G.)

" (Pr. à titre personnel)

CHEYMOL (J.)

Physiologie

LEVY (Mlle J.)

" (Pr. à titre personnel)

BINET (L.)

" " " "

BARGETON (D.)

Physiologie et pathologie obstétricale

PARROT (J.)

Physique médicale

LEPAGE (F.)

" " (Pr. à titre personnel)

DOGNON (A.)

Radiologie médicale

DJOURNO (A.)

Technique chirurgicale et chirurgie
expérimentale

DESGREZ (H.)

Thérapeutique

LEGER (L.)

CONTE (M.)

./.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES

ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSEY (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COJJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)

Médecine légale

DEROBERT (L.), pr. s. ch.
HADENGUE (A.)
FOURNIER (E.)
GUENIOT (M.)

Médecine du travail

ALBAHARY (C.)

Neurologie

LHERMITTE (F.)

Obstétrique

GRANJON (A.)
HERVET (E.)
LE LORIER (G.)
MORIN (P.)
MUSSET (R.)
ROBEY (M.)
THOYER-ROZAT (J.)

Ophtalmologie

BREGEAT (P.)
SARAUX (H.)

Orthopédie

JUDET (R.)
RAMADIER (J.)

Oto-rhino-laryngologie

DEBAIN (J.)

Parasitologie

CHABAUD (A.)

Pathologie chirurgicale

BARCAT (J.)
BINET (J.P.)
CAUCHOIX (J.)
CHATELIN (C.L.)
DUBOST (Ch.)
DUBOST (Cl.)
FAUREL (J.)
FLABEAU (J.)
GERMAIN (A.)
LOYGUE (J.)
MERCADIER
PERROTIN (J.)
ROBERT (H.)
THOMERET (G.)

Pathologie exotique

SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale

CROSNIER (J.)
HARTMANN (L.)
LOEPER (J.)
MAURICE (J.)
RICHEL (G.)

MM.

Pathologie médicale

AUSSANNAIRE (M.)
BOUR (H.)
BOUVIER (J.)
BOUVRAIN (Y.)
BRICAIRE (H.)
BRISAUD (H.)
BROCARD (H.)
BUGE (A.)
CASTAIGNE (P.), m. conf.
CONTAMIN (F.)
COURY (C.)
FREZAL (J.)
HOUSSET (E.)
LAROCHÉ (Cl.)
LESOBRE (R.)
MACREZ (G.)
NICK (J.)
PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch.
ROYER (P.)
WOLFROMM (R.)

⁺
n Pédiatrie-Puériculture

JOSEPH (R.)
MANDE (R.)
MOZZICONACCI (P.)
POLONOVSKI (C.)
ROSSIER (A.)

Pharmacologie

BOISSIER (J.)
LECHAT (P.)

Physiologie

DEJOURS (P.)

Physique médicale

GOUGEROT (L.), m. conf.
pr. s. ch.
KELLERSHOHN

Pneumo-phtisiologie

KREIS (B.)

Psychiatrie

PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile

DUCHE (D.)

Rhumatologie

DELBARRE (F.)

Stomatologie

CERNEA (P.)
CHAPUT (Mme A.), m.c. agr.
GRELLET (M.)

./.

MM.

Thérapeutique

CHASSAGNE (P.)
LAMOTTE (M.)

Urologie

QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

Anatomie

DEBEYRE

Clinique chirurgicale

ABOULKER (P.)
MAELINE (A.), pr. s. ch.
HUGUIER (J.)
OLIVIER (C.)
PADOVANI (P.)
POILLEUX (F.)
ROUX (M.)
VERNE (J.M.)

Clinique médicale

DOMART (A.)
PERRAULT (M.)
RAMBERT (P.)
THIEFFRY (S.)

Clinique obstétricale

GRASSET (J.)
MAYER (M.)
RAVINA (J.)

Clinique ophtalmologique

DESVIGNES (P.)
OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique

MADURO (R.)

Clinique pédiatrique et puéri-
culture

LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique

BARUK (H.)

Clinique urologique

KUSS (R.)

Médecine légale

GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr.s.ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE

<u>ET UNIVERSITAIRE</u>	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Mlle CHAINTREUIL (G.) Mme ROCHE (L.)
Conservateur en chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.) Mme FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.) Mlle LE NOIR (G.) Mlle QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur
donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur DAVID
Professeur de Clinique Neuro-Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de notre
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BERNARD-WEIL

Attaché médical

à la Clinique Neuro-Chirurgicale de la Pitié

Qui nous a inspiré ce travail
et nous a guidé avec
bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de notre
gratitude.

A nos maîtres dans les hôpitaux :

Monsieur le Docteur Alain MOUCHET

Monsieur le Professeur Agrégé DOMART

Monsieur le Professeur Agrégé WOLFROMM

Monsieur le Professeur Agrégé BRICAIRE

A Monsieur le Docteur SAGAUT

Qui nous a prêté son concours
dans ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de nos
remerciements.

Parmi les quelques dizaines de stéroïdes qu'on a pu identifier dans les surrénales, quelques-uns seulement semblent jouer réellement un rôle physiologique, les autres apparaissent soit comme des étapes intermédiaires de la synthèse, soit comme des métabolites dénués d'activité. Les stéroïdes actifs ont donné lieu à de nombreuses recherches tendant à établir leur formule chimique exacte et à mettre au point des procédés de synthèse. C'est ainsi que sont entrées dans la thérapeutique d'abord la désoxycorticostérone ou cortexone, synthétisée par REICHSTEIN en 1937, et la cortisone.

Cependant la désoxycorticostérone, qui n'est présente qu'en faible quantité, ne semblait pas pouvoir expliquer la totalité des actions de la surrénale sur les électrolytes, et l'on soupçonnait l'existence d'une autre hormone très active dans la fraction amorphe du résidu restant après extraction des stéroïdes cortico-surrénaliens alors connus. Ce n'est qu'en 1952 que ce corps fut identifié par SIMPSON et TAIT qui le baptisèrent électrocortine, et par REICHSTEIN. Elle fut synthétisée par WETTSTEIN en 1955 et définitivement baptisée aldostérone en raison

./.

de la présence d'une fonction aldéhyde en position 18. On retrouve l'aldostérone dans le sang de la veine surrénale : c'est donc bien une hormone physiologique, dont le taux se trouve d'ailleurs modifié au cours de différents états pathologiques.

Chimie et pharmacologie

Nous serons bref sur ce chapitre, qui n'est rappelé ici que pour mémoire, nous réservant d'insister plus particulièrement sur les points qui concernent spécialement le sujet de ce travail.

L'aldostérone est essentiellement un minéralo-corticoïde, d'où son premier nom d'électrocortine. Elle est sécrétée dans la zone glomérulée de la corticosurrénale, au taux moyen de 200 microgrammes par jour, et l'aldostéronémie normale est de 3 à 5 microgrammes pour 100 millilitres. Elle est métabolisée au niveau du parenchyme hépatique et on n'en retrouve que le dixième sous forme libre dans les urines, la presque totalité étant sous forme conjuguée.

Les propriétés physiologiques de l'aldostérone participent à la fois de celles de la désoxycorticostérone et de la cortisone. Elle maintient en vie les animaux surrénalectomisés. Son effet principal est de contrôler

l'équilibre électrolytique. Elle favorise la réabsorption tubulaire du sodium et l'élimination du potassium et de l'ion H^+ , en intervenant dans des processus enzymatiques au niveau du rein. Sur le métabolisme glucidique son action est assez réduite, se bornant à favoriser légèrement le stockage hépatique du glycogène.

Telles sont dans les grandes lignes les actions physiologiques de l'aldostérone, qui sont à la base du traitement palliatif de la maladie d'Addison par cette hormone. Mais il existe certaines propriétés qui ont conduit à envisager son action en ~~métabolisme~~ ^{néurologie}, et sur lesquelles nous nous étendrons plus largement.

Régulation de la sécrétion de l'aldostérone

Il existe entre l'aldostérone et les autres hormones corticosurrénales une différence fondamentale du point de vue du cycle de régulation. Alors que la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse est le promoteur de la production des corticostéroïdes, l'aldostérone échappe très largement à son contrôle. On a constaté chez le chien hypophysectomisé que la sécrétion d'aldostérone reste appréciable, : elle est le seul corticostéroïde persistant à un taux suffisant pour exercer des effets métaboliques évaluables. Chez l'homme deux faits confirment ce résultat expérimental : l'administration d'ACTH n'augmente

pas de façon significative le taux de l'aldostérone dans le sang et les urines, et d'autre part l'élimination d'aldostérone demeure normale au cours du panhypopituitarisme.

Ces constatations n'auraient qu'un intérêt théorique si l'on n'avait mis en évidence un autre mode de régulation, qui lie la sécrétion d'aldostérone à la volémie, c'est-à-dire au volume du liquide circulant. L'aldostérone semble jouer chez le sujet normal un rôle important dans la correction des variations de ce volume (VESIN). Toute augmentation du volume des liquides extracellulaires détermine une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Le volume intravasculaire paraît plus spécialement en cause (BARTTER) : la saignée augmente la sécrétion d'aldostérone, tandis qu'une injection d'albumine hypertonique la diminue. Mais il est nécessaire de préciser cette notion de volume intravasculaire efficace (MORNEX).

On connaissait depuis longtemps l'effet anti-diurétique de la station verticale (LINOSSIER); on lui a relié récemment les variations nycthémérales de la sécrétion d'aldostérone. D'autres circonstances où le volume du sang circulant se trouve réduit entraînent une diminution de la diurèse par augmentation de la sécrétion d'al-

dostérone. D'autres circonstances où le volume du sang circulant se trouve réduit entraînent une diminution de la diurèse par augmentation de la sécrétion d'aldostérone: pose d'un garrot au niveau des membres inférieurs, blocage de la veine cave inférieure, compression du cou. "Toutes ces données semblent faire converger vers le système vasculaire du pôle céphalique des topographies hypothétiques concernant la zone sensible aux variations de ce volume intravasculaire efficace" (MORNEX).

On a imaginé l'existence de volorécepteurs, c'est-à-dire de zones sensibles au volume du liquide circulant et commandant par voie réflexe la sécrétion d'aldostérone. PETERS avait suggéré l'hypothèse de l'influence des volumes liquidiens sur la sécrétion des stéroïdes agissant sur les électrolytes, ce qui fut confirmé par BARTTER et par MULLER et VENNING. Ce n'est cependant qu'à une date relativement récente qu'a été élucidé le mécanisme physiologique qui règle l'activité de la zone glomérulaire, et parmi les nombreuses questions soulevées par ce problème, quelques-unes seulement ont jusqu'ici reçu une réponse.

En ce qui concerne les récepteurs périphériques susceptibles de détecter les variations de l'équilibre des électrolytes ou de l'équilibre liquidien, nos connais-

sances sont assez limitées. Il existe probablement des récepteurs assez sensibles à la concentration en sodium, bien que leur réalité ne soit pas prouvée. Quant aux volumes liquidiens, deux territoires sont actuellement supposés transmettre des informations à leur sujet : l'oreillette droite et le sinus carotidien. L'existence d'un récepteur au niveau de l'oreillette droite expliquerait l'hypersécrétion d'aldostérone après striction de la veine cave inférieure. Quant au territoire carotidien, il a été spécialement étudié par BARTTER. La compression de la partie inférieure de la carotide primitive déclenche une hypersécrétion d'aldostérone. Après énervation de la région avoisinant le sinus carotidien, l'hypersécrétion réflexe ne se produit plus, qu'on tente de la provoquer par la compression de la carotide primitive ou de la veine cave inférieure.

De ces postes récepteurs l'information parvient au système nerveux central par des voies nerveuses encore mal élucidées, où le nerf pneumogastrique joue un rôle certain mais non exclusif. Dans le but de définir la voie afférente de ce réflexe, FARRELL a procédé chez l'animal à des sections du vague. Le résultat, une heure après, est imprévisible : hausse, baisse, ou état stationnaire, dans des proportions considérables, ce qui souligne l'in-

dépendance de la régulation du cortisol. Ces variations si larges une heure après sont inexpliquées, mais peuvent représenter le résultat de la combinaison de stimulations et d'inhibitions. Explication raisonnable : la section du nerf provoque une explosion d'impulsions qui représentent les décharges à la fois des composants excitateurs et inhibiteurs. La relation entre vague et oreillette droite demeure inexpliquée. La seule chose qu'on puisse conclure des expériences entreprises est que la section du vague perturbe fortement la sécrétion d'aldostérone.

BARTTER a recherché de son côté les voies nerveuses périphériques qui portent vers le système nerveux central les informations concernant la volémie, déclenchant ainsi le système régulateur de la sécrétion d'aldostérone. Le procédé utilisé pour provoquer l'hypersécrétion était la striction de la veine cave inférieure. Chez l'animal normal on obtient, dans le sang de la veine sur-rénale, une augmentation du taux d'aldostérone, suivie d'un retour progressif à la normale lorsqu'on desserre le lien qui entoure la veine cave. Le retour à la normale demande une heure et demie environ.

Chez le chien ayant subi une double vagotomie au niveau du cou, on observe bien la poussée d'hyper-

aldostéronémie par striction de la veine cave. Par contre la chute consécutive à la libération de la veine n'apparaît pas. On en conclut que les voies des deux aspects de la régulation sont différentes : la stimulation ne passe pas, ou ne passe que partiellement par le pneumogastrique, tandis que le réflexe inhibiteur trouve dans ce nerf le chemin normal de transmission au système nerveux central.

Reste la question de l'intégration centrale et du mécanisme effecteur de la sécrétion d'aldostérone. Les expériences laissent à penser que le débit d'aldostérone est contrôlé par une aire de l'axe cérébral qui agit par la libération d'une hormone à tropisme spécifique. Chez l'animal décapité, le tronc étant maintenu dans un état respiratoire et circulatoire normal, le débit d'aldostérone diminue en 4 heures jusqu'à des taux très faibles. L'ablation du diencephale et du télencéphale est aussi efficace que la décapitation. Mais la décortication cérébrale est sans effet tant que le diencephale est intact. L'hypophysectomie diminue le débit d'aldostérone, mais moins que l'ablation de tout le diencephale. Ces expériences laissent à penser que le siège de la régulation de l'aldostérone est d'abord dans le diencephale; l'hypophyse y jouerait un rôle qui reste acces-

soire. D'autres expériences montrent d'ailleurs que l'hypophysectomie ne supprime pas la sécrétion d'aldostérone et n'empêche pas les réponses compensatrices de son débit.

Quelle est la partie du diencephale en cause ? FARRELL¹¹ a recherché en provoquant des lésions cérébrales systématisées, en l'occurrence des coagulations par courant haute fréquence en stéréotaxie. Les dosages d'aldostérone se faisaient dans le sang de la veine surrénale pendant une durée de 4 à 7 heures après la lésion provoquée. Les lésions ventrales du diencephale réduisent la sécrétion d'aldostérone, mais les plus efficaces sont celles du diencephale postérieur, l'hypophyse restant intacte. La section transversale au niveau de la partie centrale du cerveau moyen est sans effet. Si les lésions s'étendent en arrière jusqu'au pont, on peut observer une augmentation de la sécrétion d'aldostérone. Dans la zone de destruction se trouvaient les noyaux gris centraux du cerveau moyen et du diencephale supramammillaire. La presque totalité de la formation réticulée de l'hypothalamus ventral ainsi que la face ventrale de la substance grise se trouvaient détruites.

Les premières expériences portaient donc sur des lésions très étendues. Dans une deuxième série de

travaux FARRELL et ses collaborateurs firent un effort de précision dans la localisation et pratiquèrent des lésions plus limitées du diencéphale postérieur et du cerveau moyen dans le but de mieux définir la zone critique. Des destructions très limitées permirent de réduire la sécrétion d'aldostérone au quart de la normale. Ces travaux inclinent fortement à penser que la substance grise centrale de la partie antérieure du cerveau moyen contient des éléments importants pour la régulation de l'aldostérone.

Cette localisation cérébrale étant définie, son action s'exerce-t-elle par l'intermédiaire de voies efférentes ascendantes ou descendantes ? Les voies descendantes sont probablement peu importantes, les sections transversales situées au-dessous étant sans effet sur le débit d'aldostérone. Reste la possibilité d'une voie ascendante vers le cortex, destinée à une autre région où serait élaboré un facteur spécial : il faudrait pour cela étudier l'action biologique d'extraits de diverses zones de la corticalité. Ces questions sont liées à celle du mécanisme effecteur de la sécrétion d'aldostérone. Existe-t-il un facteur spécifique de cette sécrétion ? Il y a des présomptions de l'existence d'une telle hormone. La transmission se fait en effet aux surrénales par voie

sanguine, comme on le montre en laissant à l'animal décapité carotides et jugulaires, tandis que les surrénales énervées obéissent de façon parfaite. Il est facile aussi de montrer que cette hormone est différente de l'ACTH. On l'a nommée glomérulotropine ou GTH, en raison de son action supposée sur la zone glomérulaire de la surrénale. On a tenté ensuite de déterminer la zone du diencéphale postérieur présentant la plus haute activité glomérulotrope. FARRELL le divisa en une portion contenant le tissu diencéphalique lui-même, et une autre contenant l'extrémité du rostre et la commissure postérieure à laquelle est attachée la glande pinéale. Le maximum d'activité a été trouvé dans l'aire commissure postérieure - glande pinéale, le reste du diencéphale postérieur n'ayant qu'une faible activité : le 1/10 de la zone pinéale.

KLOTZ résume de la façon suivante les données expérimentales actuelles sur la régulation nerveuse de la sécrétion d'aldostérone :

- l'hypophyse n'est pas nécessaire pour induire cette sécrétion;
- les structures cérébrales situées au-dessus du tronc cérébral sont nécessaires;
- cette obligation n'existe que pour l'hypothalamus,

./.

qui apparaît ainsi avec certitude comme la zone comportant le siège de cette régulation;

- cette régulation s'exerce par voie humorale et non nerveuse.

Ce schéma aurait avantage à être complété par le relais nerveux au niveau de la région pinéale, productrice de l'hormone de régulation.

Plusieurs problèmes restaient encore en suspens :

- la source exacte de la glomérulotropine : glande pinéale, commissure postérieure ou corps sub-commissural ?
- la nature exacte du facteur glomérulotrope;
- les connexions nerveuses entre le centre de contrôle diencéphalique et le lieu de synthèse de ce facteur;
- enfin le mécanisme détaillé du système physiologique de contrôle.

ROMANI a repris les expériences de FARRELL¹⁷ et tenté de résoudre une de ces questions : la nature du médiateur chimique sécrété par la région pinéale. Des recherches antérieures lui avaient montré qu'un extrait obtenu par précipitation acétonique de glandes pinéales de veau (englobant l'habenula, la commissure postérieure et le

./.

et le corps subcommissural) était capable de déterminer une hypertrophie du cortex surrénal strictement limitée à la zone glomérulée. Le même extrait épiphysaire était capable d'entraîner une franche rétention de sodium, mais uniquement chez l'animal intact, la surrénalectomie bilatérale faisant disparaître cet effet. Le relai surrénalien était donc indispensable pour que se manifestent les effets de la substance présente dans les extraits d'épiphyse.

Pour ses recherches ultérieures ROMANI utilisa comme test de l'action glomérulotrope des extraits de glande pinéale l'accroissement de l'activité d'un groupe d'enzymes, les aliestérases, qui libèrent les acides gras à partir des dépôts de graisses neutres. Les effets sont assez faciles à mettre en évidence au moyen de techniques histochimiques appropriées. Les extraits de glande pinéale agissent électivement sur les aliestérases de la zone glomérulée. Ayant un test sûr et sensible, ROMANI fit des essais portant sur des produits de fractionnement de ces extraits, désignés sous les indicatifs de B.E.A. et B.E.M. La fraction B.E.A. est une structure de chaîne polypeptique, hydrolysable en acides aminés, et inactive sur la glomérulée. Par contre on a pu isoler dans la fraction B.E.M. un corps cristallisable, se présentant sous

./.

la forme de fines aiguilles jaunâtres et contenant un noyau indole. Ce corps pur est actif sur la glomérulée. De formule brute $C_{13}H_{21}O_4NP$, de poids moléculaire 278, il s'apparente à la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine), elle-même isolée de l'épiphyse de bovidés par R.V. HEINZELMANN en 1959. Il diffère de la mélatonine par les faits suivants :

- il contient un atome d'azote au lieu de deux pour la mélatonine;

- il contient, à la place de l'azote manquant, un atome de phosphore.

Les recherches actuelles visent à élucider la structure exacte de la B.E.M. épiphysaire.

Telles sont, résumées, nos connaissances actuelles sur le mécanisme régulateur de la sécrétion d'aldostérone. Cependant il est impossible d'envisager ce mécanisme isolément, car d'une part l'aldostérone n'en relève pas exclusivement, d'autre part sa sécrétion est liée à celle d'autres neuro-hormones.

1°) L'action de l'ACTH n'est pas essentielle, mais elle n'est pourtant pas nulle :

- Chez le rat, on observe une baisse du SRF (salt retaining factor) dans la veine surrénale après hypophysectomie, et une augmentation après injection d'ACTH.

- Chez l'homme (LIDDLE) l'injection d'ACTH provoque une augmentation de l'excrétion urinaire d'aldostérone, qui peut passer de 8 à 30 microgrammes par jour. Si on prolonge quelque temps les injections d'ACTH, le taux d'élimination d'aldostérone revient à la normale et même au-dessous, phénomène qui n'a pas reçu d'explication satisfaisante.

Le mode d'action de l'ACTH pourrait relever soit d'une action directe, soit de l'adaptation à un nouvel équilibre hydro-électrolytique dû à l'hypersécrétion d'hydrocortisone (MULLER).

2°) La sécrétion d'aldostérone est liée à celle de l'hormone posthypophysaire antidiurétique (ADH). L'aldostérone physiologique sécrétée accroît la résorption du sodium au niveau du tube rénal et la rétention sodique qui en résulte entraîne un accroissement de la pression efficace plasmatique (VESIN). L'action de l'aldostérone est alors complétée par l'hypersécrétion d'hormone antidiurétique, qui entraîne une rétention d'eau. L'aldostérone, en provoquant une rétention de sodium, induit secondairement une sécrétion d'ADH. Toute diminution de volume liquidien de quelque importance entraîne donc la mise en marche d'un système de régulation homéostatique, système cybernétique où l'aldostérone et l'ADH jouent un

./.

rôle de premier plan, et qui empêche la déshydratation cellulaire consécutive à une contraction de l'espace interstitiel. Le système aldostérone-ADH est réglé par deux feed-back : variations de volume, variations d'osmolarité.

Ce que nous savons de la physiologie de la régulation de l'aldostérone permet d'envisager la possibilité de troubles de cette régulation et le retentissement d'une part de l'aldostérone sur l'encéphale, d'autre part des lésions encéphaliques sur la sécrétion d'aldostérone.

Dès 1957 certains de ces retentissements étaient connus, d'autres supposés, et KLOTZ les résumait de la façon suivante :

- intervention des structures corticales dans le contrôle diencephalique de la sécrétion d'aldostérone (augmentation significative de l'aldostéronurie en cas de stress psychologique ou d'anxiété);

- corrélation neuro-hormonale avec la région hypothalamique;

- rôle de l'aldostérone dans les modifications de diurèse chez les cardiaques, dû à l'anoxie cérébrale ou à l'émotion;

- rôle des modifications de pression intracrânienne dans les variations de diurèse hydrosodée en decubitus

et en orthostatisme.

Ces considérations demeuraient assez vagues et l'extension que KLOTZ envisageait du rôle des excitants indifférents comme facteurs d'hypersécrétion d'aldostérone peut apparaître prématurée. Un domaine plus précis et d'un intérêt plus immédiat est celui des perturbations apportées par les processus intracrâniens pathologiques sur le fonctionnement des structures diencephalo-hypophysaires: il en résulte des troubles du fonctionnement endocrinien, en particulier de la sécrétion d'aldostérone.

Propriétés de l'aldostérone

L'aldostérone est une hormone cortico-surrénalienne fondamentale qui maintient en vie les animaux surrénalectomisés, son principal effet étant de contrôler l'équilibre électrolytique. Cette propriété est à la base de la plupart de ses applications thérapeutiques, en particulier de celles qui font l'objet de ce travail.

1°) Action sur les électrolytes

a) Sur l'animal normal l'aldostérone provoque une rétention du sodium avec augmentation de l'élimination du potassium. Par contre l'élimination de l'eau n'est pas modifiée.

./.

b) Les observations sur l'animal surrénalectomisé confirment la dissociation entre l'action sur la diurèse et les électrolytes et mettent en relief les différences quantitatives et qualitatives qui existent entre l'aldostérone et la cortéxone. Son activité sur la rétention de sodium est beaucoup plus élevée; celle sur l'élimination de potassium est aussi beaucoup plus grande, mais à un degré moindre. Elle est sans effet sur la rétention de l'eau.

La supériorité d'action de l'aldostérone et l'efficacité beaucoup plus grande sont nettes lorsque l'on expérimente chez le chien surrénalectomisé. Sur cet animal, l'aldostérone est 25 à 30 fois plus active que la cortéxone. L'aldostérone présente en outre l'avantage de ne pas provoquer un syndrome de surdosage, même lorsqu'elle est administrée pendant plusieurs semaines à des doses plusieurs fois supérieures à celles requises pour assurer la survie.

Les expériences sur le chien révèlent également des différences qualitatives entre aldostérone et cortéxone. Le fort pouvoir de rétention sodique de l'aldostérone et ses effets très discrets sur la tension artérielle permettent d'obtenir, même avec de fortes doses, un maintien parfait du taux plasmatique du sodium sans

augmentation de la pression artérielle. L'aldostérone s'est avérée dépourvue de toute influence sur l'excrétion hydrique, et cela à de très fortes doses produisant une importante rétention sodique avec excrétion de potassium. L'aldostérone par contre manifeste les mêmes actions que la cortexone chez le rat surrénalectomisé soumis à une surcharge hydrique. Aucune de ces deux hormones ne permet l'élimination de la surcharge hydrique à une vitesse normale, tandis que la cortisone, au contraire, rétablit rapidement l'équilibre.

c) Rapport entre la concentration en NaCl et les effets biologiques de l'aldostérone. Chez l'animal intact, comme chez les sujets surrénalectomisés, l'action des corticostéroïdes dépend en grande partie de la concentration hydro-saline du régime. En faisant différentes surcharges en eau et NaCl on constate que l'aldostérone, à la dose de 10 microgrammes par kilo, produit une rétention de Na qui diminue au fur et à mesure que la surcharge en Na augmente. A cette même dose, l'excrétion de potassium est stimulée par une surcharge hydrique, tandis que des surcharges croissantes de NaCl (0,85 et 9,5 %) font diminuer rapidement l'excrétion de potassium. Enfin, la même dose d'aldostérone renforce la réponse diurétique d'animaux recevant une surcharge hydrique, tandis qu'une

:/.

surcharge de NaCl de 8,5 % entraîne une rétention hydrique marquée. Ces différentes surcharges d'eau et de NaCl permettent de distinguer l'influence qu'exerce l'aldostérone sur le métabolisme hydrique d'une part et sur le métabolisme électrolytique d'autre part. Dans ces conditions expérimentales l'aldostérone est 100 fois plus active que la cortexone.

2°) Influence sur le métabolisme des hydrates de carbone

Sous l'influence de doses croissantes d'aldostérone on observe une augmentation du taux du glycogène hépatique. En comparant aux résultats obtenus avec les deux autres hormones, on remarque que l'aldostérone est environ 30 fois plus active que la cortexone, mais 10 fois moins active que la cortisone.

3°) Action sur le taux des éosinophiles

L'action de l'aldostérone sur le taux des éosinophiles est environ 3 à 4 fois moins marquée que celle exercée par la cortisone.

4°) Action sur le tissu conjonctif

L'aldostérone a un léger effet pro-inflammatoire.

5°) Effet sur la tension artérielle

L'aldostérone ne modifie pas la pression artérielle et ne produit ni lésion vasculaire ni lésion

parenchymateuse des reins, à l'inverse de la cortéxone.

6°) Effet anti-toxique (BEIN et JAKES)

Les toxines bactériennes provoquent un syndrome léthal caractérisé par des hémorragies et un effondrement circulatoire. L'aldostérone protège l'animal contre ce choc, à des doses 100 fois inférieures à celles d'hydrocortisone ou de prednisolone.

De toutes ces données physiologiques, les notions que nous retiendrons particulièrement pour le sujet qui nous intéresse sont les suivantes :

- Il existe une régulation centrale hypothalamique de la sécrétion d'aldostérone.
- La sécrétion d'aldostérone est sensible à la volémie et aux modifications des électrolytes.
- Les lésions centrales sont susceptibles d'agir sur le centre régulateur de l'aldostérone, soit directement, soit par modification de pression du liquide céphalo-rachidien.
- On peut espérer agir sur les erreurs de régulation soit par apport d'aldostérone, soit au contraire à l'aide d'anti-aldostérone.

Monsieur G. Guy, âgé de 18 ans, coiffeur, entre dans le service le 1er mars 1961 pour syndrome méningé comportant notamment céphalée, vomissements, signe de Kernig. On ne décèle aucun trouble de la conscience, de la motilité, de la sensibilité ni aucune perturbation des fonctions neurovégétatives.

La ponction lombaire retire un liquide hémorragique.

Dans les antécédents on retrouve effectivement deux épisodes d'hémorragie méningée, l'un en mars 1959, l'autre en janvier 1961.

L'hospitalisation est donc motivée par ces hémorragies récidivantes pour lesquelles on n'avait pas d'étiologie précise.

L'examen neurologique de début mars 1961 ne permet de constater qu'une légère raideur de la nuque. Les réflexes ostéo-tendineux et cutané plantaire sont normaux. On n'observe aucun signe fonctionnel ni signes généraux d'accompagnement.

Le fond d'oeil est normal.

Par contre l'E.E.G. du 2 mars 1961 révèle : Important delta antérieur gauche, polymorphe de 1/4 - 1 C/S, peu volté, continu; l'ouverture des yeux ne le fait pas disparaître. Il diffuse extrêmement

./.

peu en arrière, n'atteignant même pas la région pré-rolandique.

L'alpha occipital est bien conservé des deux côtés, de réactivité normale, à l'ouverture des yeux et à la stimulation photique.

En conclusion, il existe un énorme delta polymorphe frontal antérieur gauche (selon le schéma).

L'artériographie permet de constater un angiome alimenté par la cérébrale antérieure, drainé dès le temps artériel par un courant veineux qui opacifie la veine de Gallien.

L'intervention est effectuée le 23 mars 1961, par le Professeur DAVID.

Le protocole opératoire comporte l'exérèse de l'angiome frontal gauche, se poursuivant jusqu'à la base des lobes frontaux.

Les suites opératoires immédiates sont favorables. Mais un mois après l'intervention l'état général se modifie :

- apparition d'une torpeur progressive aboutissant, le 24 avril, à un coma carus;
- la fièvre est à 40°.

On s'interroge alors sur l'étiologie de cette

./.

aggravation :

- la ponction ventriculaire ramène un liquide limpide; les ventricules paraissent en place;

- l'E.E.G. du 18 avril 1961 montre :

Le tracé ne renferme pratiquement plus de rythmes physiologiques. Sur l'ensemble des territoires s'inscrivent des ondes delta, et cette désorganisation globale donne à l'E.E.G. un aspect vraiment inhabituel.

Ces ondes delta sont d'une très grande amplitude et de fréquence très basse, jusqu'à 1/2 C/S. Elles sont de voltage légèrement fluctuant.

Malgré leur caractère bilatéral on peut déceler une asymétrie avec prédominance des altérations à gauche, les figures y étant plus continues et plus polymorphes et aussi plus lentes au niveau des électrodes pré-rolando-rolandiques.

L'ouverture des yeux et la stimulation photique n'ont pas d'effet.

En conclusion, désorganisation globale des rythmes cérébraux, avec légère prédominance gauche.

Le 24 avril 1961, le bilan électrolytique apporte la clef du diagnostic :

./.

- natrémie	187,4 mEq/l
- chlorémie	145 mEq/l
- potassium sérique	3,2 mEq/l
- potassium globulaire	119 mEq/l
- protides	84 g/l
- urée	1,54 g/l
- hématoците	49

Le même jour on prescrit pour 24 heures une perfusion de 5 litres 500 de serum glucosé isotonique auquel on ajoute 20 mEq de potassium par litre, soit au total 110 mEq.

Dès le lendemain la conscience réapparaît, le malade répond faiblement aux questions.

On réduit progressivement en 5 jours la ration hydrique jusqu'à un minimum de 2 litres 500. L'alimentation parentérale est alors interrompue.

Un premier dosage d'aldostérone est pratiqué au moment de cet épisode par le Docteur DRAY, révélant une aldostéronurie de 15 gammas par 24 heures (le taux normal se situant aux environs de 6 gammas par 24 heures).

Le 2 mai, 9 jours après le début de cette aggravation, le bilan électrolytique s'est normalisé :

./.

- natrémie	141,3 mEq/l
- potassium sérique	4,1 mEq/l
- potassium globulaire	104 mEq/l
- protides	67 g/l
- urée	0,28 g/l
- hématoците	37

Par ailleurs l'E.E.G. du 4 mai confirme cette amélioration clinique et biologique :

Le tracé reste modifié mais les altérations sont infiniment moins importantes que sur le tracé du 18 avril.

Il persiste en effet un delta gauche, surtout frontal, mais il est intermittent.

Dans l'intervalle de ces bouffées, surviennent de très nombreuses oscillations thêta de 4-5 C/S.

L'apparition de ces figures marque une amélioration puisque le tracé précédent était constitué essentiellement de delta.

La régression des anomalies est nettement plus importante à droite qu'à gauche.

Il semble que l'état vigile demeure un peu fluctuant et, en tous cas, les possibilités réactionnelles à l'ouverture des yeux sont variables, tantôt abolies, tantôt ébauchées. Pas de réponse à la stimulation

./.

- natrémie	141,3 mEq/l
- potassium sérique	4,1 mEq/l
- potassium globulaire	104 mEq/l
- protides	67 g/l
- urée	0,28 g/l
- hématocrite	37

Par ailleurs l'E.E.G. du 4 mai confirme cette amélioration clinique et biologique :

Le tracé reste modifié mais les altérations sont infiniment moins importantes que sur le tracé du 18 avril.

Il persiste en effet un delta gauche, surtout frontal, mais il est intermittent.

Dans l'intervalle de ces bouffées, surviennent de très nombreuses oscillations thêta de 4-5 C/S.

L'apparition de ces figures marque une amélioration puisque le tracé précédent était constitué essentiellement de delta.

La régression des anomalies est nettement plus importante à droite qu'à gauche.

Il semble que l'état vigile demeure un peu fluctuant et, en tous cas, les possibilités réactionnelles à l'ouverture des yeux sont variables, tantôt abolies, tantôt ébauchées. Pas de réponse à la stimulation

./.

photique.

En conclusion, évolution régressive des anomalies depuis le 18 avril 1961; toutefois le tracé actuel reste encore très perturbé, surtout à gauche. Les activités physiologiques ne se sont pas encore réorganisées et la réactivité reste précaire.

Cet équilibre n'est qu'éphémère. De nouveau, en quelques jours, on note l'apparition d'une somnolence progressive qui s'aggrave et se complète vers le 15 mai par des signes de précoma.

Cet état se reflète immédiatement sur les électrolytes. Le bilan du 15 mai comporte d'importantes perturbations ioniques, notamment :

- réascension de la natrémie à 178,3 mEq/l
- évolution parallèle du chlore sérique
du potassium globulaire

qui sont schématisées sur le graphique.

Par contre, le 2ème dosage d'aldostérone en date du 19 mai révèle un taux normal à 4 gammas par 24 heures.

Le 20 mai, la réhydratation est entreprise pendant 5 jours, comportant :

- 2 litres de serum glucosé isotonique
- avec 20 mEq/l de potassium.

Mais l'état demeure stationnaire et, devant l'absence d'amélioration clinique et électrolytique, on prescrit en complément :

- 20 unités de post-hypophyse polyvidone Choay.

Après 5 jours de traitement, la dose est diminuée de moitié puis, vers le 1er juin, elle est réduite à 5 unités.

Sous l'influence de ce traitement, il est intéressant de noter, le 31 mai :

- une natrémie basse à 132 mEq/l
- un potassium globulaire qui ne s'abaisse pas dans les mêmes proportions
- et surtout une augmentation de poids se chiffrant à 7 kg 500 en 10 jours.

Le 5 juin on associe aux 5 unités quotidiennes de post-hypophyse :

- 50 mg d'hydrocortisone pendant 3 jours, puis le tiers de cette dose pendant 10 jours.

Sous l'action de l'hydrocortisone on constate une réascension brutale de la natrémie et du chlore sérique, coïncidant avec une perte de poids de 5 kg.

Il est intéressant de signaler l'évolution inverse du taux de la natrémie et du poids du malade.

Par ailleurs un 3ème dosage d'aldostérone au

./.

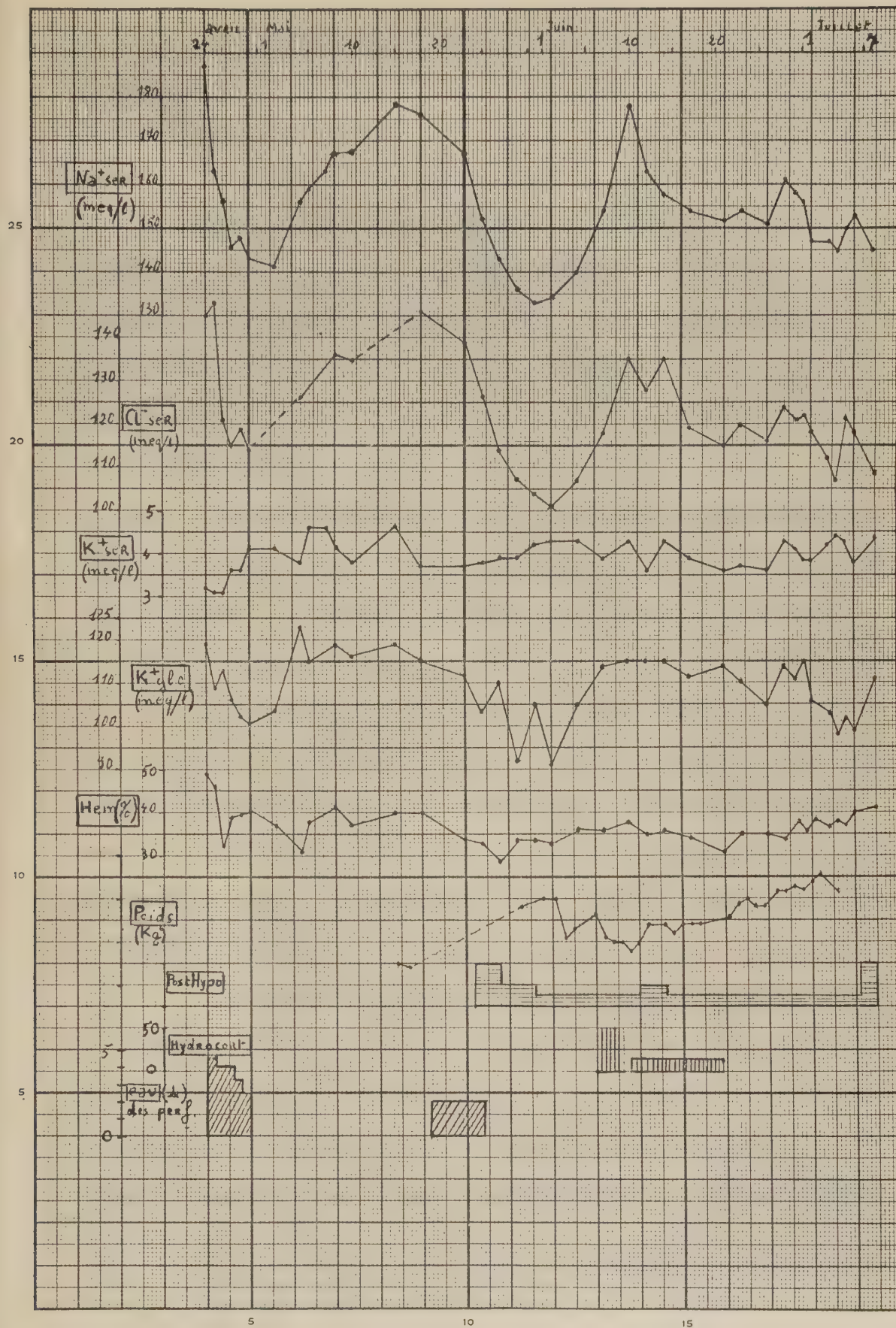
moment du clocher hypernatrémique du 10 juin s'est montré strictement normal à 3 gammas par 24 heures.

Progressivement les anomalies biologiques disparaissent et le malade sort du service le 7 juillet.

- La natrémie est normale à 145,5 mEq/l.
- On interrompt tout traitement.
- L'état général est excellent.
- Aucun signe de localisation n'est retrouvé.
- Le niveau intellectuel, inférieur à la normale, est cependant identique à l'état antérieur, avant l'hospitalisation.

A la suite d'un nouveau bilan pratiqué à titre de contrôle en octobre 1961, on peut constater la persistance de l'équilibre électrolytique, avec notamment une natrémie un peu élevée à 151 mEq/l.

Un 4ème dosage d'aldostérone à cette date révèle pour la 3ème fois un chiffre normal à 2 gammas par 24 heures.



Commentaires

On rappellera l'analogie de cette observation avec les deux premiers cas d'hypernatrémie neurogène rapportés par HAGUENEAU et BERNARD-WEIL d'une part, CHAVANICet PERTUISET d'autre part, où la disparition des symptômes coïncidait avec le retour à la normale des concentrations plasmatiques sous l'action de l'extrait post-hypophysaire.

Le développement des études neuro-endocrinologiques à la Clinique Neuro-Chirurgicale sous l'impulsion du Professeur DAVID nous permet maintenant d'approcher de manière plus précise les problèmes physio-pathogéniques.

Il convient également de rapprocher de cette observation l'expérimentation de LEWY et GASSMAN sur les chats. Ils attribuent l'hypernatrémie neurogène à des lésions cérébrales localisées. Ainsi la stimulation unilatérale du noyau paraoptique de l'hypothalamus déclenche une hyperchlorémie significative.

De même STEVENSON, WELT et ORLOFF provoquent des lésions bilatérales au niveau du noyau médioventral de l'hypothalamus chez des rats et observent une diminution de la soif définitive et une hypernatrémie, sous réserve bien entendu d'une alimentation uniquement orale.

Ainsi ces deux types d'expérimentation permettent d'emblée de souligner la notion de zones électives de l'hypothalamus dont la stimulation déclenche une hypernatrémie.

Mais cette conséquence relève-t-elle ou non d'un intermédiaire hormonal ?

Sur le plan clinique, l'étude de l'observation G. Guy permet de remarquer l'influence favorable de l'extrait post-hypophysaire à la dose de 10 unités provoquant, en l'absence d'hyperhydratation, une chute de la natrémie coïncidant avec une prise de poids de 7 kg en 10 jours.

Il est intéressant de comparer le résultat identique sur le plan ionique obtenu au début du traitement par une hyperhydratation exclusive. Mais, à la différence de la thérapeutique hormonale, cette amélioration remarquable clinique et hydro-électrolytique n'a été que transitoire : une rechute immédiate a succédé à l'arrêt de l'hyperhydratation.

Toutefois une nouvelle aggravation s'est produite lorsque l'on a associé à l'extrait posthypophysaire de l'hydrocortisone. Parallèlement on a noté une perte de poids. L'arrêt de la thérapeutique corticosurrénalienne s'accompagne d'une diminution progressive de la

natrémie plafonnant cependant à des taux légèrement supérieurs à la normale. Cette amélioration va de pair avec une reprise pondérale.

Ainsi il est logique d'admettre qu'un trouble hydro-électrolytique puisse être à l'origine d'une symptomatologie neurologique et même d'un coma dans le cas particulier. Celui-ci s'explique vraisemblablement par l'intermédiaire d'un collapsus cérébral parenchymateux. En effet, pour étayer cette hypothèse, on peut rappeler que les espaces liquidiens du cerveau comprennent un secteur cellulaire correspondant dans sa presque totalité au parenchyme (MORRISON) et un secteur extra-cellulaire qui serait extrêmement réduit si on ne lui rattachait les ventricules et leur contenu en liquide céphalo-rachidien.

En conséquence, devant l'augmentation de l'osmolarité extra-cellulaire, le cerveau réagit par une déshydratation cellulaire responsable des perturbations cliniques et biologiques que l'on a signalées. Là encore est-il possible de préciser le rôle éventuel d'une hypersécrétion corticosurrénalienne et plus spécialement d'aldostérone ?

Les 4 dosages successifs pratiqués chez ce malade ne permettent pas dans ce cas d'admettre une

telle hypothèse.

Certes le premier chiffre est élevé, mais cette élévation du taux d'aldostérone s'explique par la perfusion hydrique importante, chiffrée à 6 litres, sans adjonction de chlorure de sodium. Les 3 autres dosages ont été strictement normaux, et en particulier celui qui a été pratiqué lors de l'apparition du nouveau clocher hypernatrémique.

Toutefois, si l'on peut éliminer de manière formelle le rôle de l'aldostérone, il est par contre difficile d'exclure actuellement tout intermédiaire hormonal car il faudrait pouvoir doser simultanément toutes les hormones susceptibles d'intervenir au niveau rénal.

A propos de cette observation on peut encore invoquer le rôle déterminant d'une atteinte des centres de la soif allant de pair avec une carence posthypophysaire. Il semble que chez ce malade existe une balance aqueuse négative se chiffrant à quelques centaines de grammes par jour, permettant de cette manière une déshydratation progressive.

ZIERLER, dans sa publication sur les hyperosmolarités chez l'adulte, ne retient pas l'hypothèse d'une atteinte des mécanismes régulateurs du métabolisme

de l'eau, mais croit retrouver constamment la notion d'une carence d'apport hydrique entraînant une balance aqueuse négative. Mais une affection comme le diabète insipide aboutit bien à une déshydratation de ce type dans la genèse de laquelle intervient évidemment une carence d'apport hydrique si l'on soumet ce malade à l'épreuve de la soif. Mais cette remarque ne permet pas de supprimer le facteur hormonal dans la constitution d'une hyperosmolarité par carence en hormone antidiurétique hypophysaire.

En effet il est intéressant de comparer les conséquences de l'épreuve de la soif au cours de cette dernière affection :

- l'hypernatrémie est la règle ainsi que la perte pondérale;
- la poursuite de l'épreuve pourrait même entraîner un coma.

La seule différence est en définitive la durée,

- l'épreuve de la soif se déroulant en quelques heures;
- chez le malade au contraire le déficit hydrique s'étalant sur plusieurs jours.

A l'inverse la réhydratation donne une évolution identique coïncidant, comme on peut le suivre sur

le graphique, avec une augmentation de poids.

Enfin une preuve supplémentaire est donnée par la réapparition de l'hypernatrémie sous l'influence de l'hydrocortisone. Ce fait ne prouve pas qu'une hyper-sécrétion surrénalienne soit à l'origine du syndrome, mais que l'administration d'hydrocortisone accuse le déficit relatif de sécrétion posthypophysaire. En effet, sur le plan cellulaire et extra-cellulaire, cortisone et posthypophyse ont des effets opposés.

On rapportera, dans le cadre des hypernatrémies neurogènes, l'observation de C... Gérard, âgé de 16 ans, atteint d'un syndrome d'hypertension intra-crânienne en rapport avec une hydrocéphalie interne.

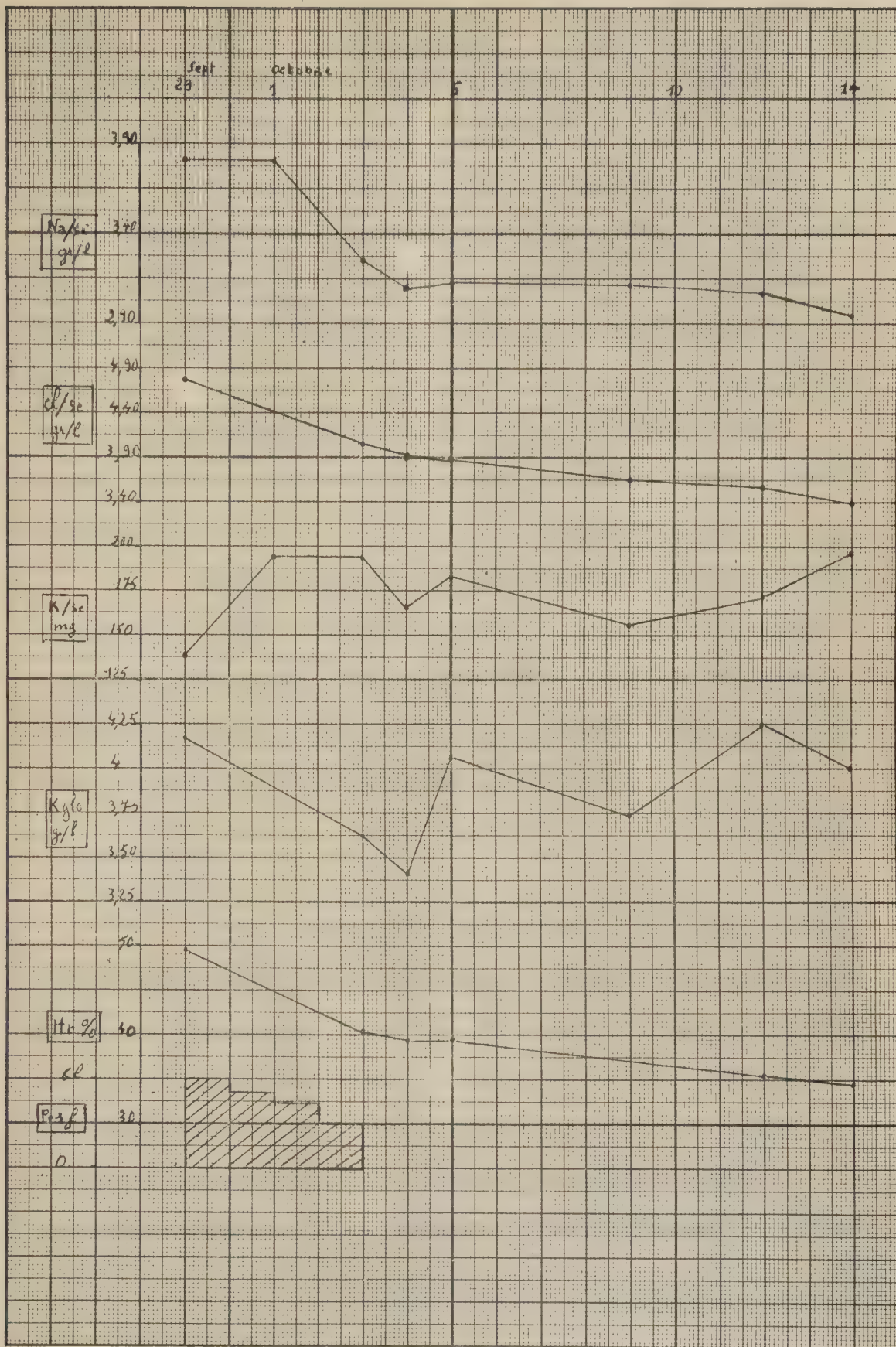
L'intervention se résume à une dérivation type Torkinsen, et modifie peu l'état du malade.

On constate bientôt une aggravation subite, le malade devenant somnolent et fébrile.

Le bilan électrolytique, en date du 29 septembre 1961, apporte là encore le diagnostic étiologique en montrant :

- natrémie	3,80 g/l ou 165 mEq/l
- chlore sérique	4,78 g/l ou 134 mEq/l
- potassium sérique	138 mg/l ou 3,5 mEq/l

./.



- potassium globulaire 4,18 g/l ou 107 mEq/l
- hématocrite 49 %

Une hydratation massive comportant 20 mEq/l d'ion potassium est entreprise le jour même. On la poursuit au rythme de 6 litres le premier jour, pour atteindre 3 litres lors de l'arrêt de la perfusion le 4^e jour.

L'équilibre ionique est ainsi obtenu en 5 jours, et le 3 octobre 1961 l'alimentation normale est reprise.

Mais rapidement on voit apparaître un syndrome inverse, de type hyponatrémique. Un dosage d'aldostérone urinaire, pratiqué le 1^{er} octobre 1961 lors du clocher hypernatrémique, s'est révélé à la limite de la normale avec un taux de 10 gammas par 24 heures.

Commentaires

Il est logique de penser que l'hypernatrémie est probablement due à une carence d'apport aqueux chez un sujet somnolent, sans que l'on puisse faire intervenir ici l'hypothèse d'une anomalie du fonctionnement neuro-hypophysaire. L'hydratation massive a corrigé le syndrome hypernatrémique, mais a fait réapparaître le syndrome beaucoup plus fréquent hyponatrémique et hyper

kalicytique qui était camouflé par la déshydratation.

On rapprochera de ces observations pour lesquelles on a pu pratiquer un dosage d'aldostérone les deux cas de GORDON et GOLDNER où le tableau clinique et biologique est assez proche.

Ils s'agit de deux malades, âgés respectivement de 34 ans et 16 ans, pour lesquels le développement de l'hypernatrémie, azotémie et acidose a été la conséquence d'un traumatisme crânio-cérébral sévère.

Ils expliquent l'hyperosmolarité dans chaque cas comme une réponse physiologique à un grave déficit en eau favorisé par l'importance de la fièvre, des sueurs profuses et de l'hyperventilation. Ils se demandent si d'autres mécanismes ne peuvent être responsables de ce trouble biologique, évoquant même un possible retentissement secondaire sur le tubule rénal, mais aussi le rôle d'éventuels osmorécepteurs hypothalamiques, enfin une participation corticosurrénalienne où notamment la sécrétion d'aldostérone n'est pas exclue.

De toute façon, dans ces deux observations, le dosage de l'aldostérone n'a pas été pratiqué. L'analogie biologique avec les deux cas que nous avons rapportés permet seulement de penser à l'absence de sa

médiation.

De plus, dans le cadre des hypernatrémies neurogènes, termes proposé par COOPER et illustré par les travaux de ENGSTROM et LIEBMAN; COOPER et CREVIER; ANTHONISEN, HILDEN et THOMSEN; GORDON et GOLDNER; HILDEN; HIGGINS, LEWIN, O'BRIEN et TAYLOR; WELT, SELDIN, NELSON, GERMANN et PETERS, il convient d'insister sur certains points importants :

- Dans la grande majorité des cas les malades étaient porteurs d'une affection intéressant la base des lobes frontaux ou l'hypothalamus.

- Par ailleurs, certains auteurs prétendent, comme on l'a vu, que les hypernatrémies neurogènes sont dues à une insuffisance d'apport aqueux et non pas à un trouble endocrinien. Mais il semble plus probable que cette carence d'apport aqueux soit en rapport avec un trouble de la régulation centrale, si l'on retient l'hypothèse d'une lésion hypothalamique responsable d'une adipsie et d'une insuffisance posthypophysaire.

- Donc, il n'est pas possible d'affirmer l'existence d'un syndrome hyperaldostéronique d'origine centrale responsable de désordres hydro-électrolytiques.

✕

✕

✕

./.

Par contre, peut-être existe-t-il un syndrome hypoaldostéronique ?

Dans ce cadre on envisagera, à l'inverse, les syndromes hyponatrémiques et hyperkalicytiques tels qu'ils sont relatés dans les travaux de BERNARD-WEIL et PERTUISET.

Comme preuve on rapportera l'observation de M... Roger, âgé de 19 ans, atteint d'un traumatisme crânien fermé sans fracture à la suite d'un accident survenu sur la voie publique le 7 octobre 1961.

Le tableau clinique comporte notamment :

- un coma profond avec des troubles végétatifs importants qui vont nécessiter une trachéotomie,
- une épistaxis,
- une otorragie gauche, faisant soupçonner l'existence d'une fracture de la base.

L'examen neurologique décèle un signe de Babinski droit avec un déficit moteur discret du même côté. L'association à une douleur à la pression de la fosse temporale gauche résume les signes de localisation.

L'artériographie gauche pratiquée en urgence n'a pas montré de déplacement vasculaire, ce qui élimine provisoirement un hématome. Un E.E.G. confirme le caractère diffus des anomalies. Le bilan ionique pratiqué

à la date

./.

2 jours après l'incident reflète le syndrome hyponatrémique avec dans le sang :

- 130 mEq/l ou 3,01 g/l de sodium
- 4,1 mEq/l ou 160 mg/l de potassium
- 99 mEq/l ou 3,52 g/l de chlore.

L'état du malade reste inchangé pendant quelques jours, mais semble s'améliorer rapidement après mise en oeuvre du traitement endocrinien à la dose de 50 unités d'ACTH.

Comme séquelles il persiste un syndrome psychiatrique où domine la confusion.

Dans cette observation il est intéressant d'insister sur le bilan endocrinien. En effet, un premier dosage d'aldostérone urinaire pratiqué 3 jours après l'accident, avant toute thérapeutique endocrinienne, montre un taux normal de 6 gammas par 24 heures. Le 2ème dosage d'aldostérone effectué après stimulation par 50 unités d'ACTH révèle un chiffre élevé de 36 gammas par 24 heures, les autres corticoïdes paraissant avoir une augmentation identique. Après ACTH, on note :

- pour les 17 céto, 27,9 mg/24 heures
(suivant la technique de Zimmermann)
- pour les 17 OH, 48,6 mg/24 heures
(suivant la technique de Porter et Silber).

Commentaires

Au cours des syndromes hyponatrémiques et hyperkalicytiques habituellement observés en milieu neuro-chirurgical, il convient d'insister d'emblée sur la difficulté d'apprécier par les techniques actuelles un chiffre peu élevé d'aldostéronurie. Il est vraisemblable que l'utilisation comme méthode de dosage de l'aldostérone marquée donnerait des renseignements beaucoup plus fidèles.

Cependant l'influence, dans le cas particulier, de l'ACTH évoque, si l'on se réfère au dosage, la médiation au moins partielle de la sécrétion d'aldostérone. Cette observation apporte donc des arguments en faveur d'un contrôle de la sécrétion d'aldostérone par l'ACTH. On sait que celle-ci a été démontrée dans certaines circonstances (régime carencé en sodium notamment), et de tels phénomènes pourraient survenir toutes les fois que l'organisme a besoin d'accroître son aldostéronémie pour rétablir son équilibre humoral. Les applications thérapeutiques de ces faits peuvent être envisagées et éventuellement l'aldostérone pourrait entrer dans l'arsenal thérapeutique. Mais, comme il est aussi logique d'admettre dans ces syndromes hyponatrémiques un hyperfonc-

tionnement posthypophysaire, le problème devient celui des hypoaldostéronismes relatifs, ce qui laisse apercevoir un champ d'investigation encore peu défriché.

Dans ce travail, nous avons voulu faire le point sur le problème du contrôle central de la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, en liaison avec les troubles hydro-électrolytiques observés chez les malades neuro-chirurgicaux.

I.- Les centres nerveux incriminés comprennent, selon les travaux des expérimentateurs, la région de l'éminence médiane d'une part, l'aire pinéale d'autre part. Les centres paraissent sensibles à différents stimuli : modifications de la volémie et surtout variations du sodium et du potassium extra-cellulaires.

Les phénomènes commandés par les structures nerveuses sont mal précisés : il peut s'agir d'une commande directe sur la glomérulée, soit par action nerveuse directe, soit par un intermédiaire neuro-hormonal, mais le rôle de l'anté-hypophyse n'est pas exclu.

II.- Les cas où l'on pouvait rechercher l'intervention de l'hyperaldostéronisme étaient précisément ceux où les modifications biologiques observées correspondaient aux propriétés physiologiques de cette

hormone.

Dans deux cas d'hypernatrémie observés chez des malades neuro-chirurgicaux en phase post-opératoire et à distance de l'intervention (malades porteurs d'une lésion de la région frontale, hydrocéphalie interne traitée par dérivation), les dosages d'aldostérone ont été généralement compris dans les limites physiologiques.

Dans le second cas, il s'agissait surtout d'une carence d'apport aqueux chez un malade somnolent.

Dans le premier cas, il faut incriminer une atteinte hypothalamo-hypophysaire, et l'étude de la variation des constantes biologiques et du bilan hydrique nous a permis de mettre en cause une carence neuro-posthypophysaire associée à une adipsie.

Une sanction thérapeutique a pu être constituée par prescription d'hormone de lobe postérieur d'hypophyse.

III.- En fait, le syndrome biologique généralement observé en cas de lésions intra-crâniennes comprend une natrémie normale ou basse et une hyperkalicytie. Dans un tel cas, il ne nous a pas été possible de montrer une hypoaldostéronurie, mais il est à remarquer que l'effet bénéfique de l'ACTH s'est accompagné d'une

augmentation significative du taux d'aldostérone urinaire. Ce fait doit être interprété à la lumière des antagonismes surréno-posthypophysaires qui trouvent un large champ d'application chez les malades neurochirurgicaux.

Le Président de la Thèse,
M. DAVID

Vu : le Doyen
L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Paris, le

Le Recteur,
Président du Conseil de
l'Université,

J. ~~SARRATIN~~ ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ANTHONISEN, P., HILDEN, T. et THOMSEN, A.C. Electrolyte disturbances in cerebral lesions.
- Acta med. scand., 1954, 150, 355.

BARTTER, F.C., MILLS, I.H., BIGLIERI, E.G. et DELEA, C.
Studies on the control and physiologic action of aldosterone.
- Recent Progr. Horm. Res., 1959, 15, 311-344.

BEIN, H.J. et JAKES, R. The antitoxic effect of aldosterone.
- Experientia, 1960, 16, 1, 24-26.

BERNARD-WEIL, E. Actions opposées des thérapeutiques corticosurrénales et posthypophysaires dans les troubles hydroélectrolytiques d'origine cérébrale.
- Rev. frse Endoc. clin., 1961, 2, 3, 243-266.

BERNARD-WEIL, E. et DAVID, M. A propos d'un cas d'hypernatrémie neurogène traité par un extrait posthypophysaire. Etude de l'aldostéronurie.
- Ann. Endoc., à paraître.

BERNARD-WEIL, E., DAVID, M. et PERTUISSET, B. Le déséquilibre surrénal-posthypophysaire et son traitement hormonal en pathologie neurochirurgicale.
- Rev. neurol., 1961, 105, 2, 104-118.

CHAVANY, A., PERTUISSET, B. et BERNARD-WEIL, E. Perturbations hydroélectrolytiques observées au cours de l'évolution d'un hématome spontané et récidivant.
- Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1954, 70, 752.

CHOQUARD, L. Oligurie et adipsie passagères dans deux tumeurs crâniennes.
- Rev. méd. Suisse rom., 1956, 76, 5, 360-362.

COOPER, I.S. et CREVIER, P.A. Neurogenic hypernatremia and hyperchloremia.

- J. clin. Endoc. Met., 1952, 12, 7, 821-830.

CRABBE, J., REDDY, W.S., ROSS, J. et THORN, G.W. The stimulation of aldosterone secretion by ACTH.

- J. clin. Endoc. Met., 1959, 19, 1185-1191.

DECOURT, J. et BERNARD-WEIL, E. Etude comparative de deux cas de maladie de Cushing. Différences probables dans le comportement de l'hormone antidiurétique.

- Rev. frse Endoc. clin., 1960, 1, 1, 21-38.

ENGSTROM, W.W. et LIEBMAN, A. Chronic hyperosmolarity of the body fluids with a cerebral lesion causing diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency.

- Am. J. Med., 1953, 15, 180-185.

FARRELL, G. The physiological factors which influence the secretion of aldosterone.

- Recent Progr. Horm. Res., 1959, 15, 275-310.

GORDON, G.L. et GOLDNER, F. Hypernatremia, azotemia and acidosis after cerebral injury.

- Am. J. Med., 1957, 23, 4, 543-553.

HIGGINS, G.W., LEWIN, W., O'BRIEN, J.R.P. et TAYLOR, W.H. Metabolic disorders in head injury. Hyperchloremia and hyperchloruria.

- Lancet, 1951, 1, 1295-1300.

HILDEN, T. Hypertensive encephalopathy associated with hypochloremia.

- Acta med. scand., 1950, 136, 199-202.

KELLER, A., PIOTTI, L.E. et ROMANI, J.D. Nouvelles preuves de l'activité adrénoglomérulotrope de l'extrait épiphysaire. Accroissement de l'activité aliestérasique de la zone glomérulée du cortex surrénal du rat.

- Ann. Endoc., 1961, 22, 1, 82-86.

KLOTZ, H.P. et KAHN, F. A propos du contrôle central
de la sécrétion d'aldostérone.
- Ann. Endoc., 1957, 18, 4, 587-591.

LEWY et GAUSSMAN Experiments on the hypothalamic
nuclei in the regulation of chloride and
sugar metabolism.
- Am. J. Physiol., 1935, 112, 504.

LIDDLE, G.W., BARTTER, F.C., DUNCAN, L.E. Jr., BARBER, J.K.
et DELEA, C. Mechanisms regulating aldosterone produc-
tion in man.
- J. clin. Investig., 1955, 34, 949.

MORNEX, R. L'aldostérone. Rappel physiologique. Appli-
cations physiopathologiques.
- Rev. lyon. Méd., 1961, 10, 10, 719-725.

MORRISON, A.B. The distribution of intravenously injected
insulin in the fluids of the nervous
system of the dog and rat.
- J. clin. Investig., 1959, 38, 1769-1777.

MULLER, A.F., RIONDEL, A.M. et MACH, R.S. Control of al-
dosterone excretion by changes in volume of
body-fluid.
- Lancet, 1956, 1, 831-832.

MULLER, A.F., RIONDEL, A.M. et MANNING, E.L. Mécanismes
régulateurs de l'aldostérone chez l'homme.
- Helv. med. Acta, 1956, 23, 4/5, 610-616.

MULLER, A.F., RIONDEL, A.M. et MANNING, E.L. Influence
de l'ACTH sur la sécrétion de l'aldostérone.
- Helv. med. Acta, 1956, 23, 4/5, 572-577.

MULLER, A.F., RIONDEL, A.M. et MANNING, E.L. Effect of
corticotrophin on secretion of aldosterone.
- Lancet, 1956, 2, 1021-1024.

STEVENSON, WELT et ORLOFF Abnormalities in water and
electrolyte metabolism in rats with hypotha-
lamic lesions.
- Am. J. Physiol., 1950, 161, 35.

VENNING, E.H. et BECK, J.C. Effect of corticotropin and prednisone on the excretion of aldosterone in man.

- J. clin. Endoc. Met., 1956, 16, 12, 1541-1553.

VENNING, E.H., DYRENFURTH, I., GIROUD, C.J.P. et BECK, J.C. Symposium on the clinical significance of aldosterone.

- Canad. M.A.J., 1957, 77, 8, 773-777.

VESIN, P. Les régulations du volume plasmatique. Faits nouveaux, idées nouvelles.

- Sem. Hôp., 1957, 33, 29, 1878-1883.

WELT, L.G., SELDIN, D.W., NELSON, W.P., GERMAN, W.J. et PETERS, J.P. Role of the central nervous system in metabolism of electrolytes and water.

- Arch. int. Med., 1952, 90, 3, 355-378.

ZIERLER Hyperosmolarity in adults.

- Dept. Med., J. Hopkins University and Hospital.

